

Základy antimikrobiální terapie 1

7.3.2017

Renata Tejkalová

Antibiotické středisko

Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně

**Nejvýznamnější problémy antibiotické
rezistence v současnosti**

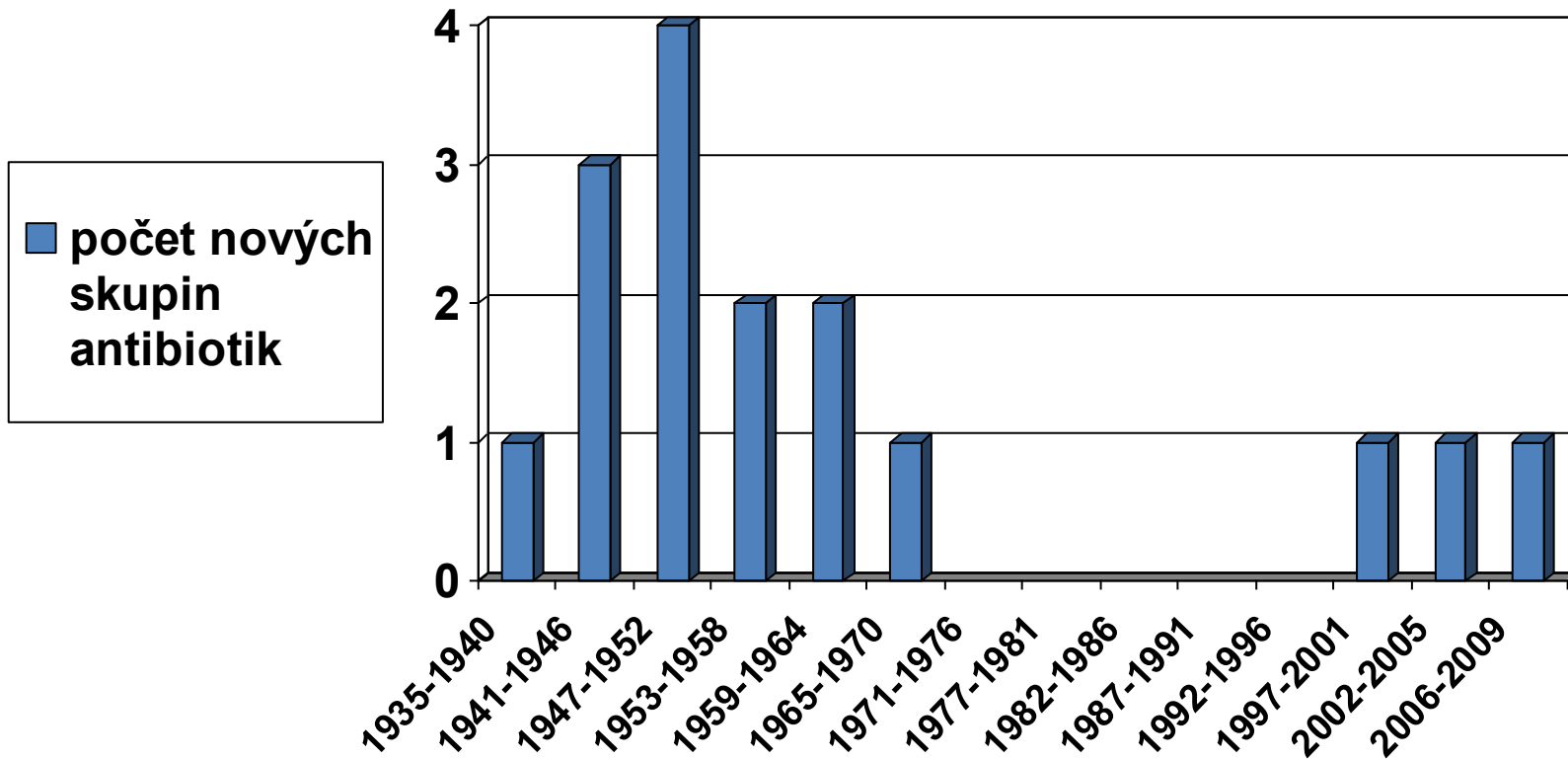
**Antibiotická politika, nová doporučení a
směrnice v Evropě, v České republice**

Bakteriální rezistence

a stejně jsou to mikrobi, kdo budou mít poslední slovo...

Louis Pasteur

- Závažný celosvětový problém představující globální hrozbu pro zdravotní stav populace
- Celosvětový nárůst rezistence bakteriálních kmenů k antibiotikům volby i rezervním
- Multirezistentní a dnes i panrezistentní kmeny původci závažných infekcí, ale i kolonizace (často zbytečná aplikace antibiotik)
- Situace na počátku 21.století je natolik hrozivá, že je současná doba často označovaná jako „**postantibiotické období**“
- Vývoj nových antibiotik zaostává



1935-1940: sulfonamidy

1941-1946: peniciliny, aminoglykosidy, cefalosporiny

1947-1952: chloramfenikol, tetracykliny,
makrolidy, linkosamidy

1953-1958: glykopeptidy, rifamyciny

1959-1964: nitroimidazoly, chinolony

1965-1970: trimetoprim

1997-2001: oxazolidinony

2002-2005: lipopeptidy

2006-2009: glycylycykliny

Bakteriální rezistence

- Dlouhodobé aktivity **Světové zdravotnické organizace (WHO)** a **Evropského centra pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC)**
- WHO se zabývá jak antibiotickou rezistencí tak infekcemi spojenými se zdravotní péčí a publikuje řadu strategických dokumentů

V USA dlouhodobě pracuje **Centrum pro prevenci a kontrolu nemocí (CDC)**

- Evropská unie vydala v r. 2001 **Doporučení Rady EU o uvážlivém používání antimikrobiálních látek** a v r. 2009 **Doporučení Rady EU o bezpečnosti pacientů včetně prevence a kontroly infekcí spojených se zdravotní péčí**. Platí pro členské země Evropské unie

Pod hlavičkou ECDC vznikl tzv. **ARHAI program** (Antimicrobial Resistance nad Healthcare Associated Infections program), který sdružuje několik sítí evropské surveillance: **EARS-Net** (s. bakteriální rezistence), **HAI-Net** (s. infekce spojené se zdravotní péčí) a **ESAC-Net** (s. spotřeba antibiotik)

ČR spolupracuje ve všech těchto parametrech a následuje evropská doporučení. V r. 2009 na podnět MZ byl ustanoven **Národní antibiotický program (NAP)** a v r. 2012 vzniklo **Národní referenční centrum pro infekce spojené se zdravotní péčí**

European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) www.ears-net

Nezávislý dlouhodobý projekt surveillance antibiotické rezistence

Mezinárodní síť národních systémů surveillance antibiotické rezistence u nejčastěji se vyskytujících invazivních bakterií na území Evropy

Původně vznikl na popud Evropské komise jako holandská iniciativa, v letech 1999 - 2009 jako EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System)

Od r. 2010 přešel pod ECDC jako EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)

Cíl:

Shromažďovat srovnatelné a validní údaje o antibiotické rezistenci původců invazivních infekcí, identifikovat vznik nové rezistence na území Evropy, využít výsledky s cílem omezit vznik a šíření ATB rezistence

Indikátorové kmeny (izolované z krve a likvoru):

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

Escherichia coli

Enterococcus faecalis/faecium

Klebsiella pneumoniae

Pseudomonas aeruginosa

Acinetobacter baumannii

Příčiny vzniku a šíření bakteriální rezistence

- Selekční tlak antibiotik
- Rekombinační procesy vedoucí k výměně genetického materiálu bakterií
- Klonální, horizontální šíření identického multirezistentního kmene

Rezistence bakterií je způsobena řadou odlišných mechanismů

Produkcí bakteriálních enzymů, které rozrušují nebo modifikují strukturu ATB

Alterací bakteriální stěny vedoucí ke snížení její permeability (zhoršený průnik antibiotika do buňky)

Modifikací cílových míst ATB (změna cílové molekuly)

Zvýšeným vylučováním ATB z bakteriálních buněk (aktivní bakteriální eflux) jako prevence jeho intracelulární kumulace

Bakteriální rezistence

Grampozitivní

Staphylococcus aureus (MRSA, VISA, VRSA)

Enterococcus faecalis, faecium (VRE)

Gramnegativní

- fermentující (enterobakterie)

Klebsiella pneumoniae (ESBL, AmpC, MBL, KPC, MCR-1(colistin), Qnr (chinolony)

Escherichia coli

.... a další fermentující gramnegativní bakterie

- nefermentující (primárně rezistentní k řadě antibiotik)

Pseudomonas aeruginosa (MBL)

Acinetobacter baumannii

Stenotrophomonas maltophilia

Burkholderia cepacia

Staphylococcus aureus



- U třetiny zdravých lidí komensál na kůži a sliznicích (nos, perineum, axila, vulva)
- Při poruše přirozené odolnosti významný lidský patogen
- Různá onemocnění od banálních kožních infekcí až po závažné záněty měkkých tkání, vnitřních orgánů, osteomyelitidy, endokarditidy až smrtící sepse, otravy z potravin
- V nemocničním prostředí častý nozokomiální patogen, nosičství u pacientů opakovaně či dlouhodobě hospitalizovaných, nosičství u zdravotnického personálu
- Odolný vnějším vlivům, odolává vyschnutí, teplotě do 60°C, některým desinf. prostředkům
- Řada faktorů virulence - enzymy a toxiny (hemolyziny, enterotoxiny)

Vývoj rezistence : 1928 - A. Fleming objev penicilinu na koloniích kmene *S. aureus*

40. léta výroba penicilinu ve VB a USA

50. léta téměř 50% nemocničních kmenů *S. aureus* k PNC rezist.(produkce penicilinázy)

60. léta na trh uveden methicilin (odolný vůči penicilináze *S. aureus*), posléze oxacilin, v r.1961 první MRSA ve fakultních nemocnicích VB

70.- 80. léta endemické až epidemické rozšíření MRSA ve větších nemocnicích (1968 popsán první nemocniční outbreak MRSA infekcí Boston USA (Hospital-Acquired MRSA, HA-MRSA)

90. léta - rozšíření MRSA do malých nemocnic i do komunity (1981 první komunitní MRSA (Community-Associated MRSA, CA-MRSA),

postupně dochází k prolínání těchto dvou skupin

2002 první zpráva o existenci VRSA (vancomycin rezistentní *S. aureus*)

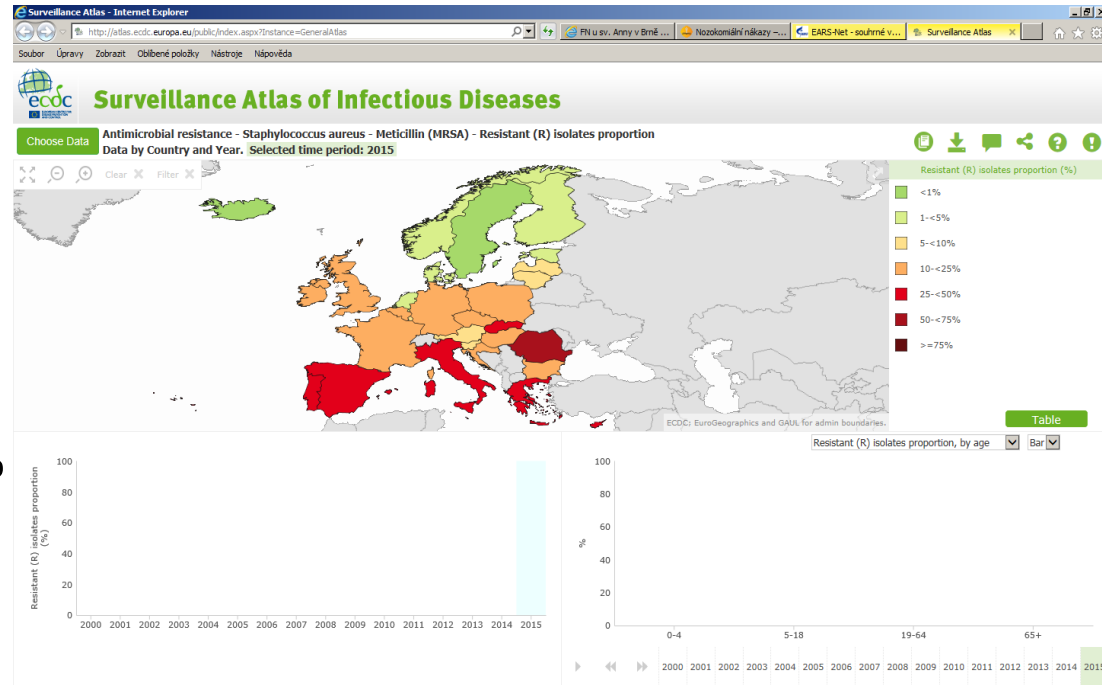
Staphylococcus aureus methicilin rezistentní- MRSA

ČR 2015-13,7%

Výskyt MRSA je ve světě v současné době největší v některých státech USA (cca 60%), v některých státech jižní Evropy a Velké Británie

V Evropě většina zemí pod 20 % ale velké rozpětí 0,7 % Švédsko - 53.9 % Rumunsko (severojižní gradient)

V ČR sledován od roku 2000 postupně vzestupný trend (v r. 2000 4% v r. 2015 14%), nyní dlouhodobě stagnuje



Výskyt MRSA a důsledky

Důsledky MRSA infekce (studie 2004 USA)

MRSA bakteriemie má vyšší atributivní mortalitu než MSSA (zpoždění vhodné terapie, nižší účinnost alternativních možností léčby)

prodlužuje délku pobytu v nemocnici 3x (14,3 vs. 4,5 dne)

zvyšuje celkové náklady (\$48,824 vs \$14,141)

Redukovat šíření MRSA v Evropě stále zůstává mezi prioritami veřejného zdraví

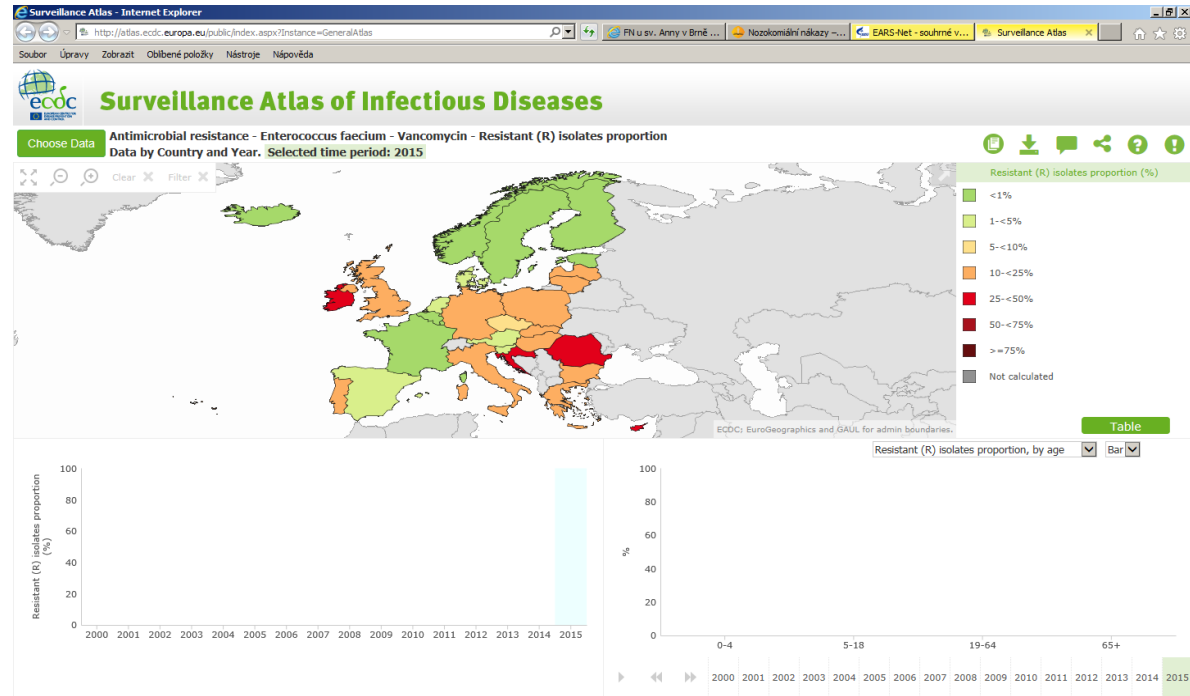
Enterococcus faecium - vankomycin (VRE)

ČR 2015-9,6%

EARS - Net:

velké rozdíly mezi státy Evropy, průměr 8,1%
rozpětí od 0 % (Bulharsko, Chorvatsko, Nizozemí, Švédsko) do 44 % (Irsko)

V ČR sledován od roku 2000
Rezistence k vankomycinu v rámci evropského průměru značně kolísá v r. 2005 14%, v r. 2014 4,4% , v r. 2015 10%



Vankomycin rezistentní enterokoky (VRE)

Vývoj rezistence:

80. léta první případy izolace VRE hlášeny z VB a Francie, vysoký výskyt a šíření i v USA (souvisí se zvýšenou spotřebou vankomycinu v US nemocnicích)

V ČR první záchyt VRE v r. 1997 na Hematoonkologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc (vysoká spotřeba vankomycinu u těchto pacientů)

V Evropě izolovány nejen od hospitalizovaných pacientů, ale i ze stolice zdravých jedinců i zvířat a dále z masných výrobků (důsledek dřívějšího užívání glykopeptidu avoparcinu, používaného ve veterinární péči jako růstový působek ve zvířecí potravě (od 70.let-1998).

Dnes výskyt VRE i v souvislosti se zvyšujícími se případy CDI (*Clostridium difficile* infection) a zvýšenou spotřebou vankomycinu per os v terapii

Rezistence gramnegativních bakterií

Enzymy/proteiny zodpovědné za rezistenci u G- tyček

1. β -laktamázy
2. Aminoglykosidové transferázy, Rmt C
3. Qnr (rezistence k fluorochinolonům)
4. ADP ribosyltransferázy (rifampicin)

Širokospektré betalaktamázy

ESBL (Extended Spektrum Beta –Lactamases)

plasmidově kódované betalaktamázy, hydrolyzují peniciliny a cefalosporiny všech generací, inhibovatelné kys. klavulanovou

Amp C cefalosporinázy

chromozomálně kódované betalaktamázy enterobakterií, které se objevovaly už před ATB érou, hydrolyzují peniciliny a cefalosporiny všech generací, neinhibovatelné kys. klavulanovou

Karbapenemázy

- MBL (metalo- β -laktamázy)

hydrolyzují všechny β -laktamy (včetně karbapenemů) kromě aztreonamu

- KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase),

- CPE (Carbapenemase Producing *Enterobacteriaceae*) hydrolyzují

všechny β -laktamy včetně karbapenemů, nezbyvají už žádná betalaktamová antibiotika

Betalaktamázy gramnegativních bakterií

BETALACTAMASES AMBLER CLASSIFICATION

CLASS A

PC
SHV-1 TEM 1-2

SHV >1

TEM >2

CTX-M

PER

VEB

IMI

SME

NMC

IND

KPC

GES

BIC

CLASS B

IMP

VIM

KHM

SPM

GIM

SIM

NDM

AIM

DIM

BEL

CLASS C

AmpC

CMY

ATC

DHA

ACC

FOX

CLASS D

OXA-1, 10

OXA 11, 15

OXA 23/27

OXA 24/40

OXA 48

OXA 51/66/69

OXA 58

OXA 143

ESBL

CARBAPENEMASES

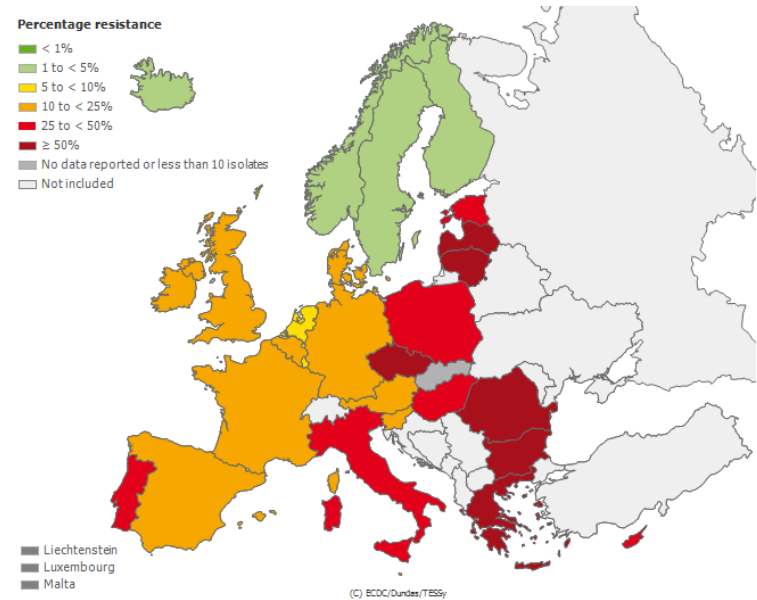
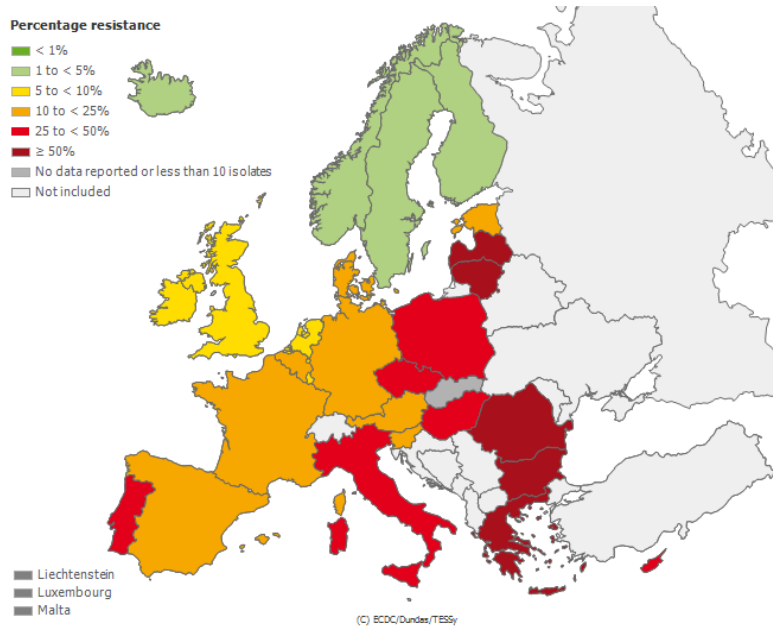
Metallo- β -Lactamases (MBLs)

Modified from M Akova

Klebsiella pneumoniae CEF III

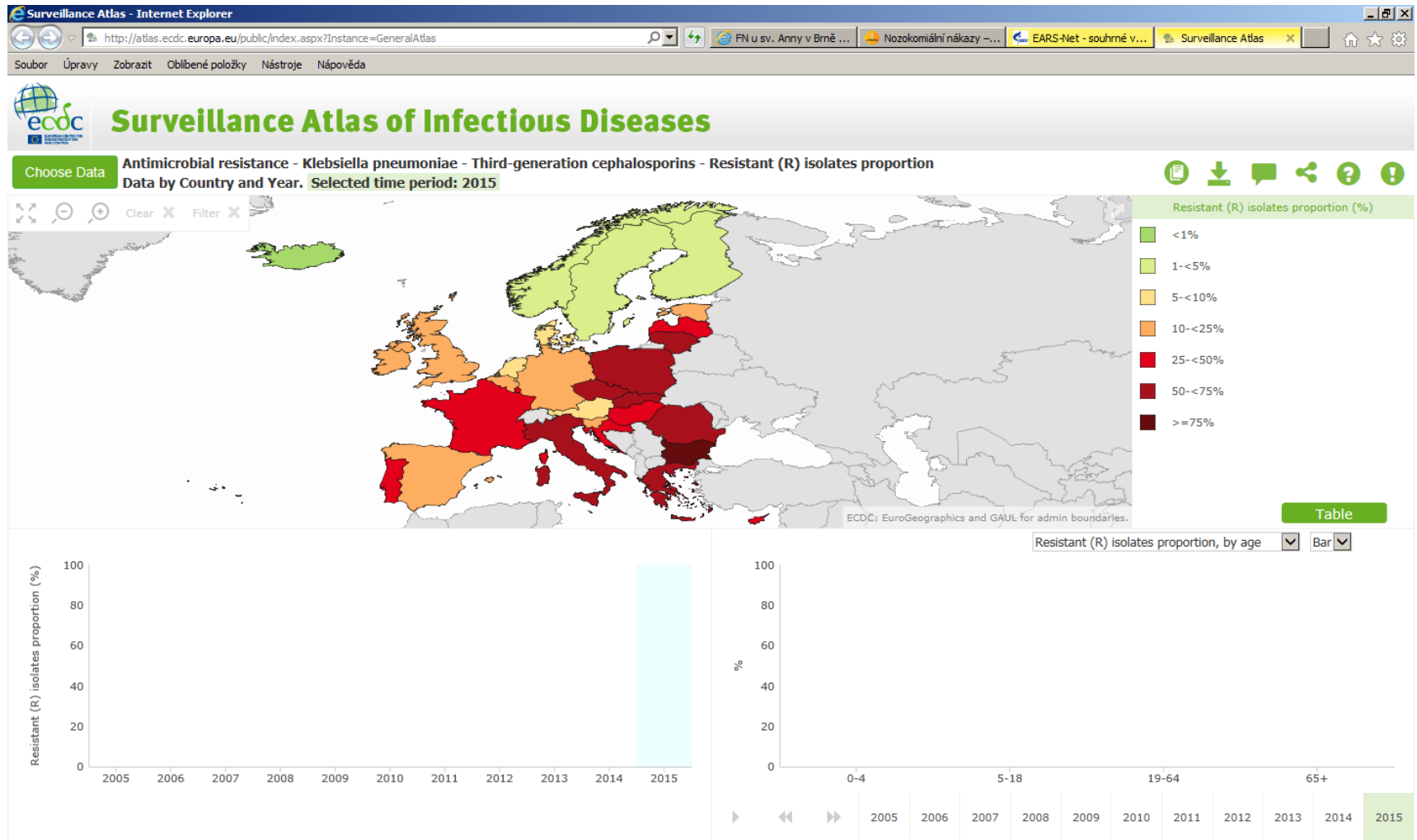
2005 32%,

2013 51%



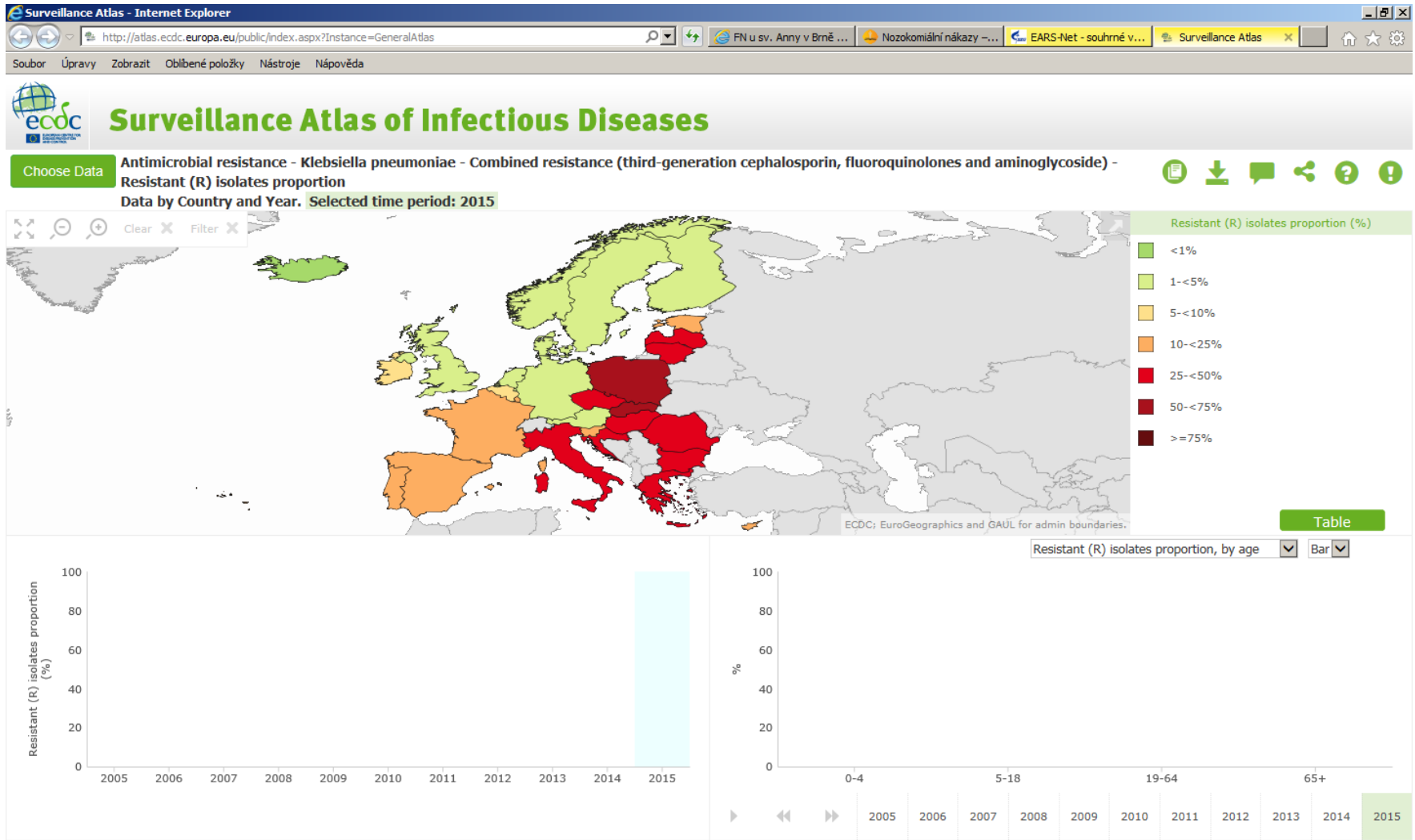
Klebsiella pneumoniae

ČR 2015 CEF III 54,1 %



Klebsiella pneumoniae

ČR 2015 kombinovaná rezistence CEF III, FQ, AG 41,5%



Klebsiella pneumoniae a fluorochinolony

2005 38%

2013 48%

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

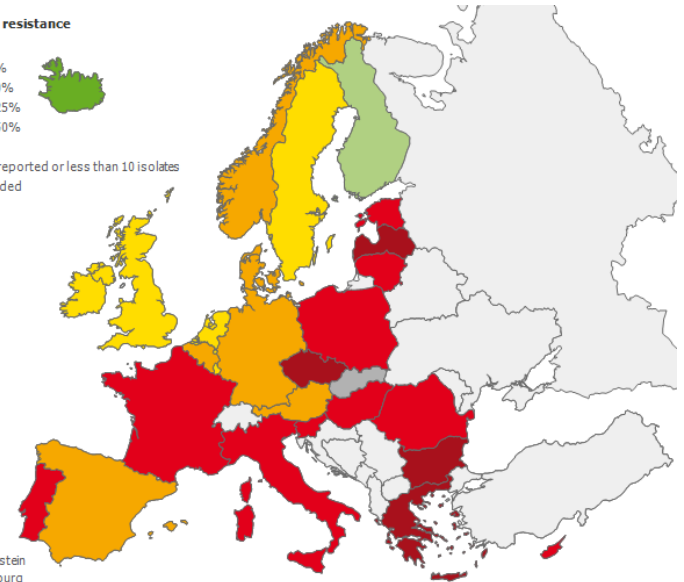
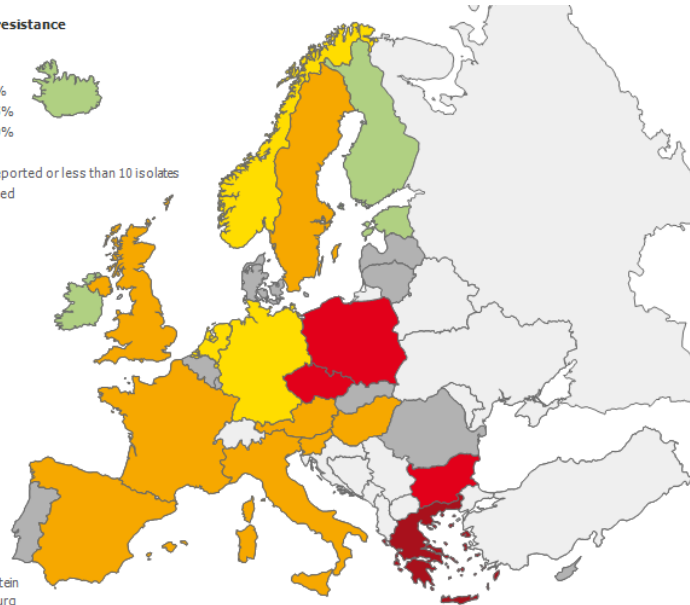
(C) ECDC/Durdat/TESSy

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

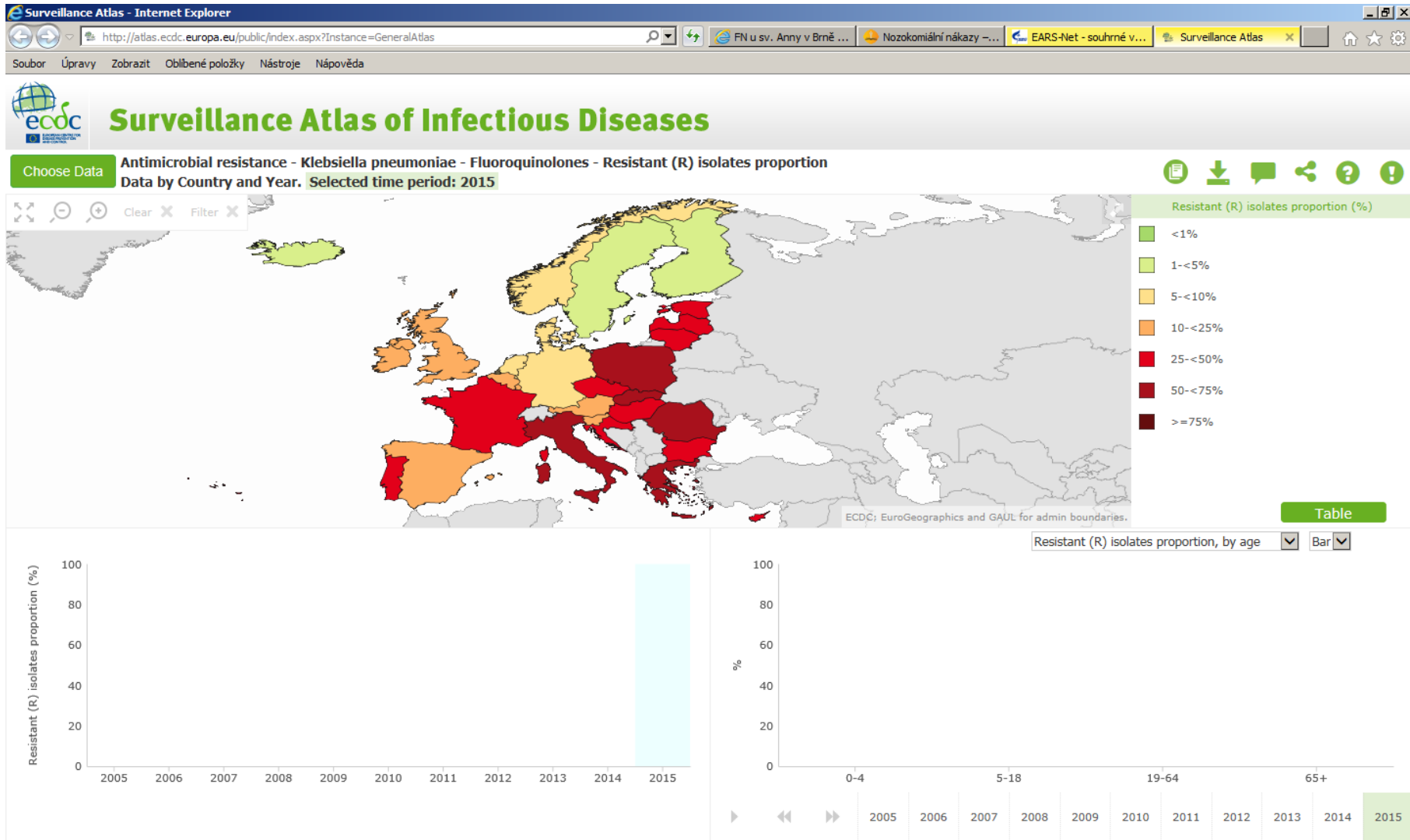
- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

(C) ECDC/Durdat/TESSy



Klebsiella pneumoniae

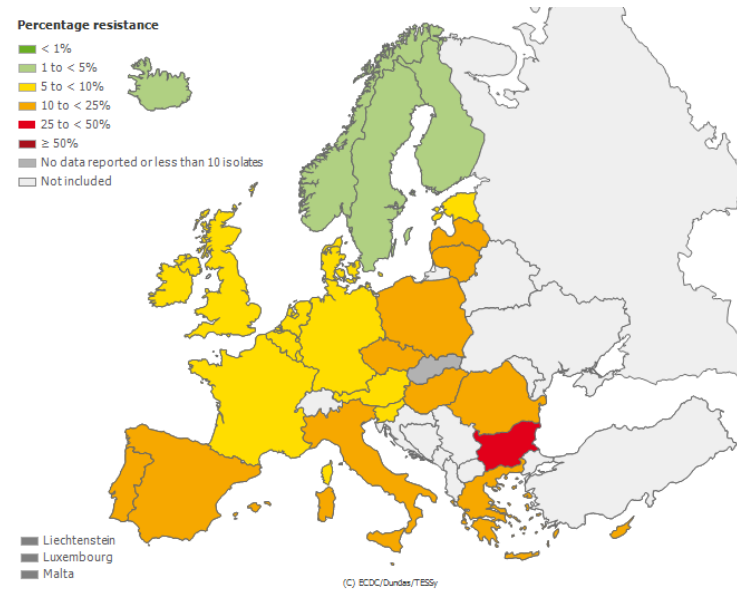
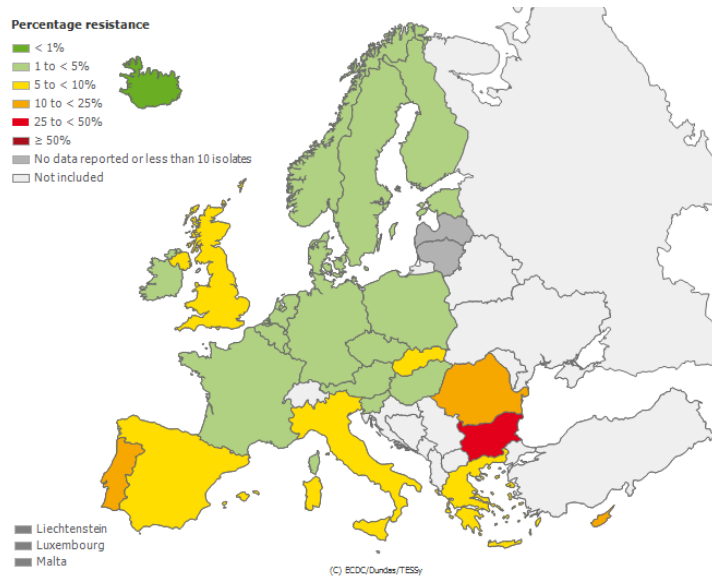
ČR 2015 FQ 48,9 %



Escherichia coli CEF III

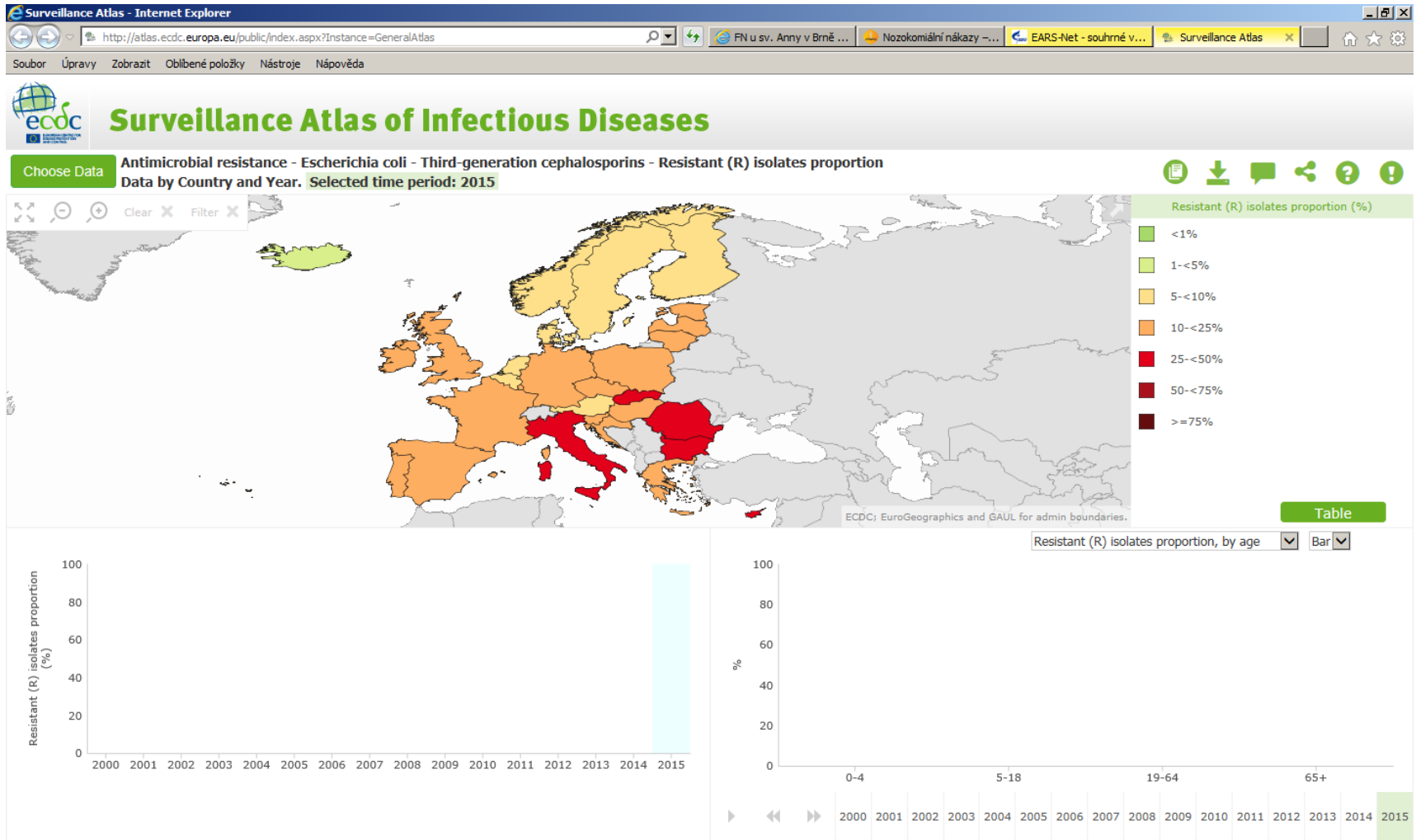
2005 2%

2013 13%



Escherichia coli

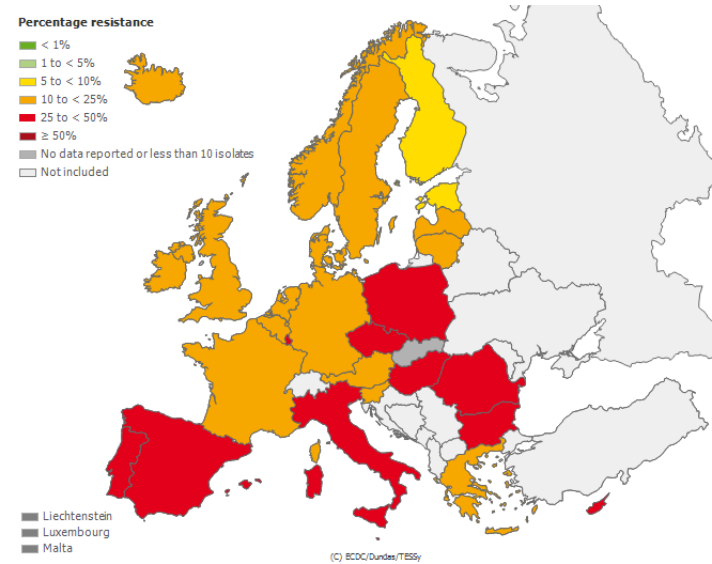
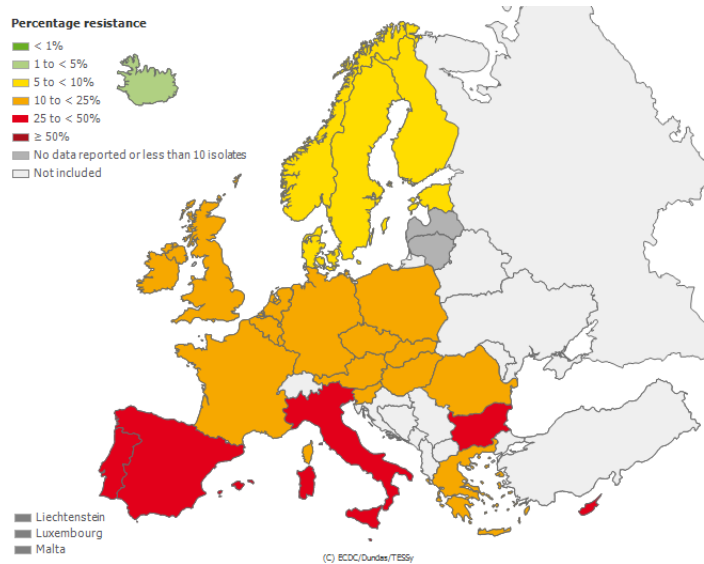
ČR 2015 CEF III 14,5%



Escherichia coli a fluorochinolony

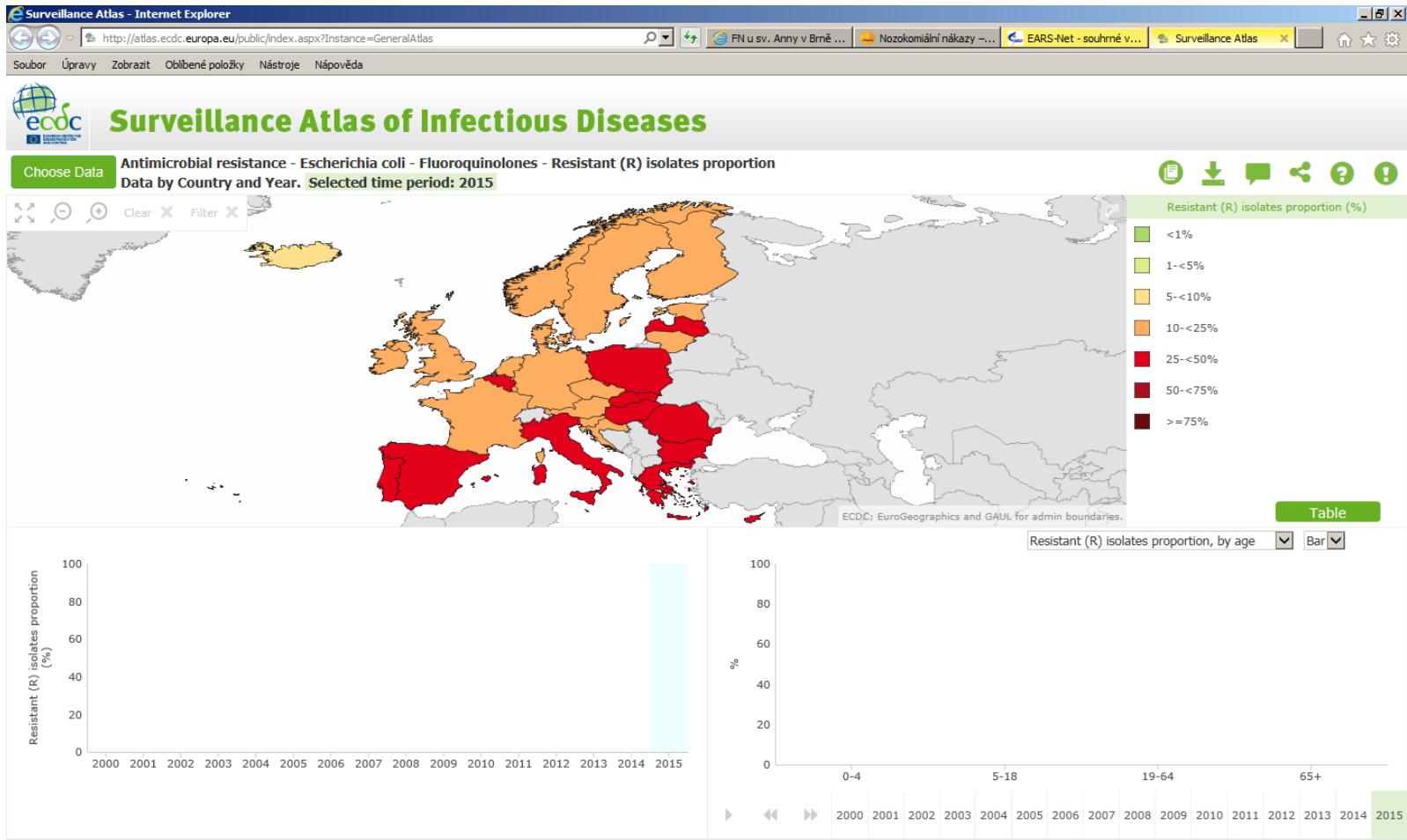
2005 20%

2013 13%



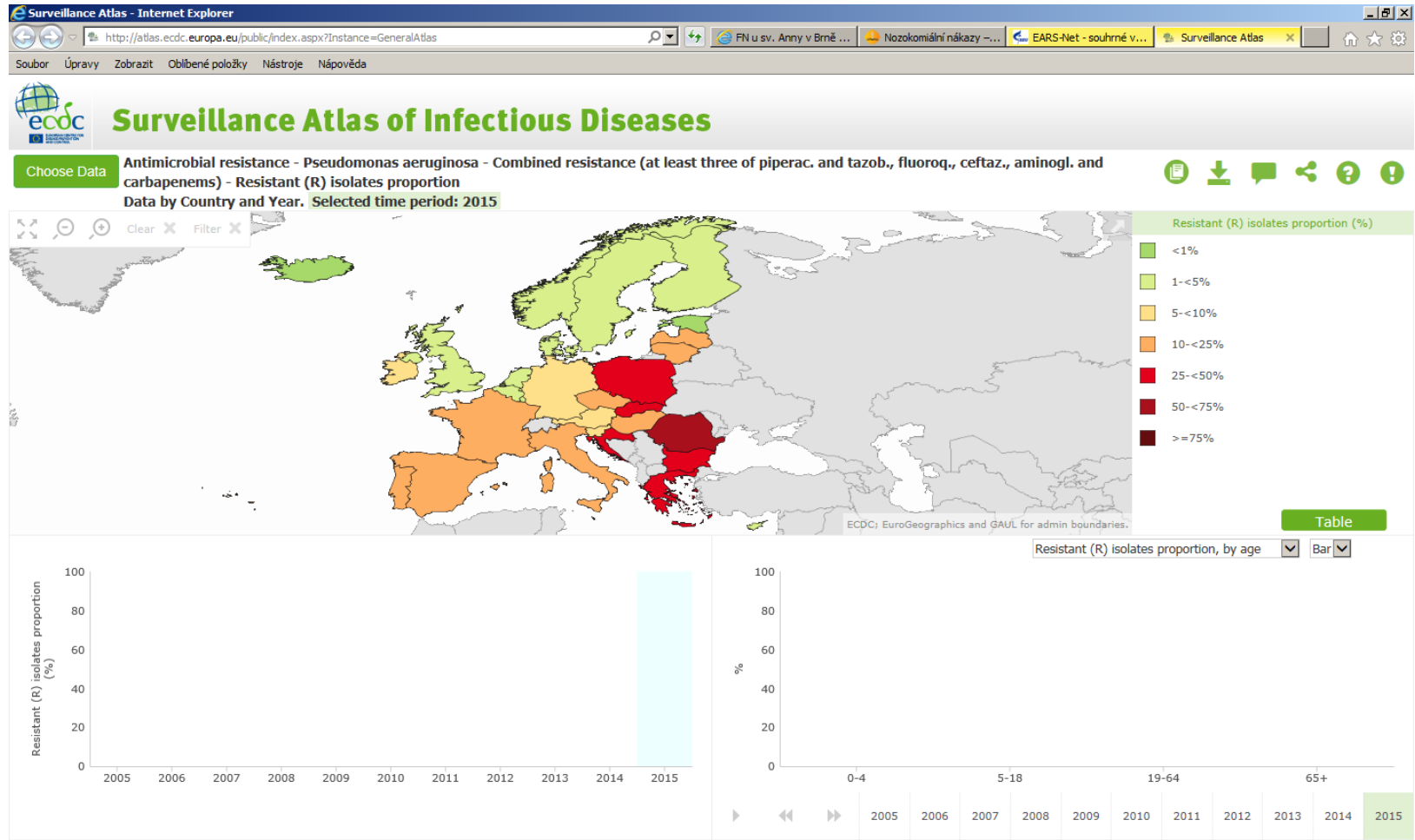
Escherichia coli

ČR 2015 FQ 22,6%



Pseudomonas aeruginosa

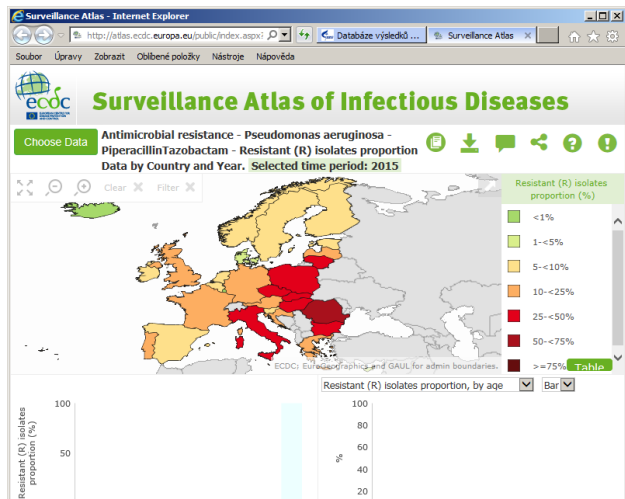
ČR 2015 kombinovaná rezistence PIP/TAZO, CEF III, FQ, AG, KP 19 %



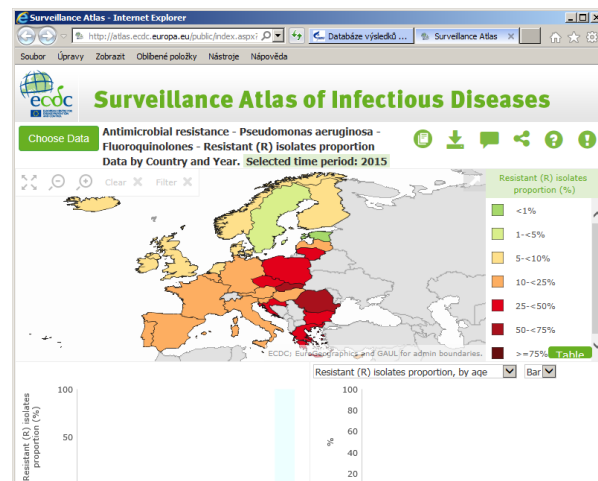
Pseudomonas aeruginosa

ČR 2015

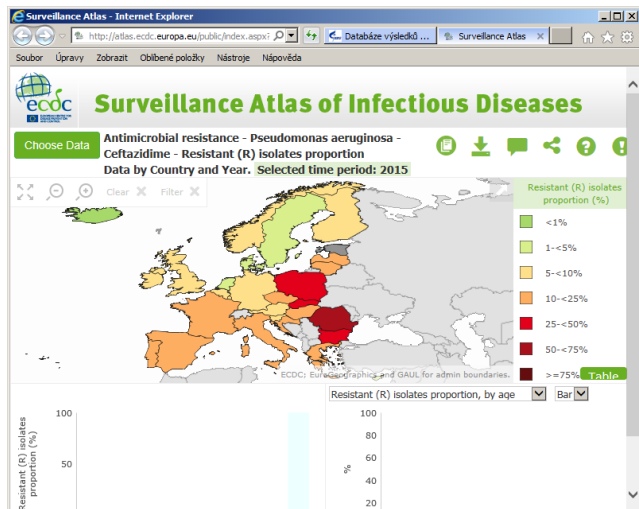
piperacilin/tazobactam 25,3%



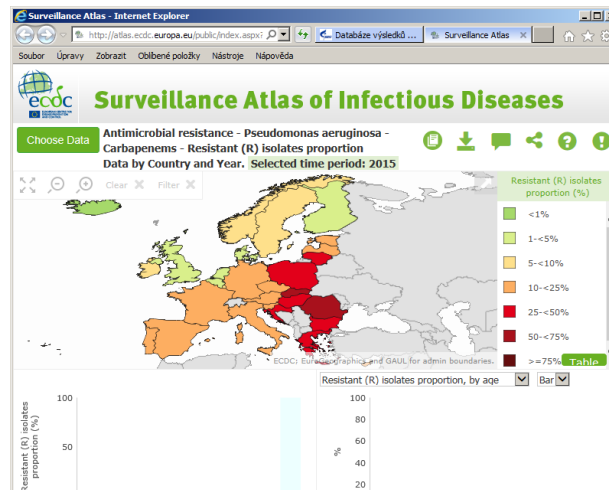
fluorochinolony 30%



ceftazidim 19,6%



karbapenemy 10,6%

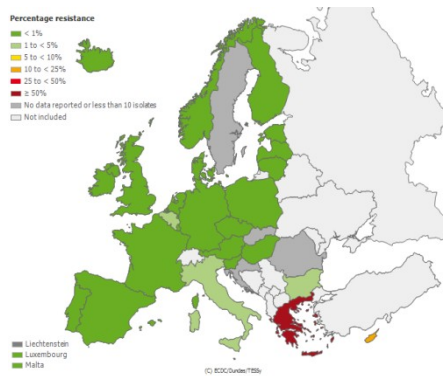


Karbapenemázy

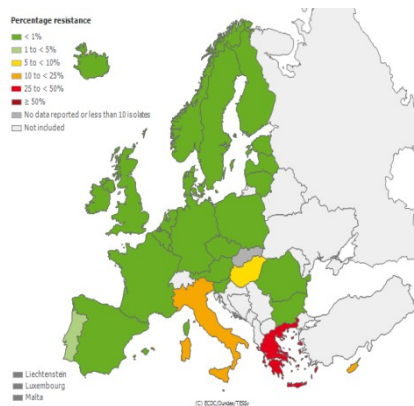
Skupina dle klasifikace podle Bush/Amblera, označení	Označení karbapenemáz	Bakteriální druhy u nichž byly tyto enzymy nalezeny
Skupina 2f / A	KPC, GES, SME, IMI, NMC	<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Serratia marcescens</i>), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>
Skupina 3 / B, metalo- β -laktamázy	VIM, IMP, GIM, SIM, NDM, SPM, AIM, KMH, DIM, TMB	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>
Skupina 2d / D OXA	OXA-48 Skupiny OXA-23, -58, -40	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> ; <i>Acinetobacter baumannii</i>

Rezistence *Klebsiella pneumoniae* ke karbapenemům, EARS-net, srovnání

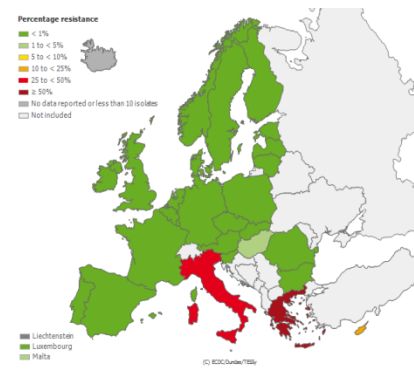
2009



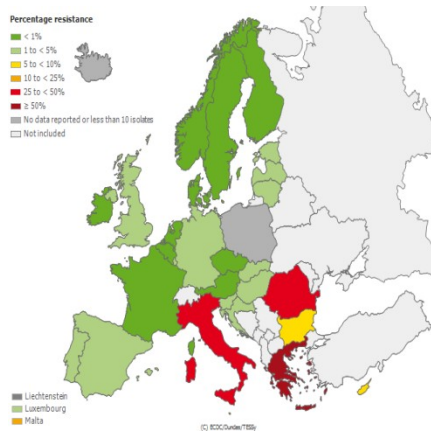
2010



2011



2015

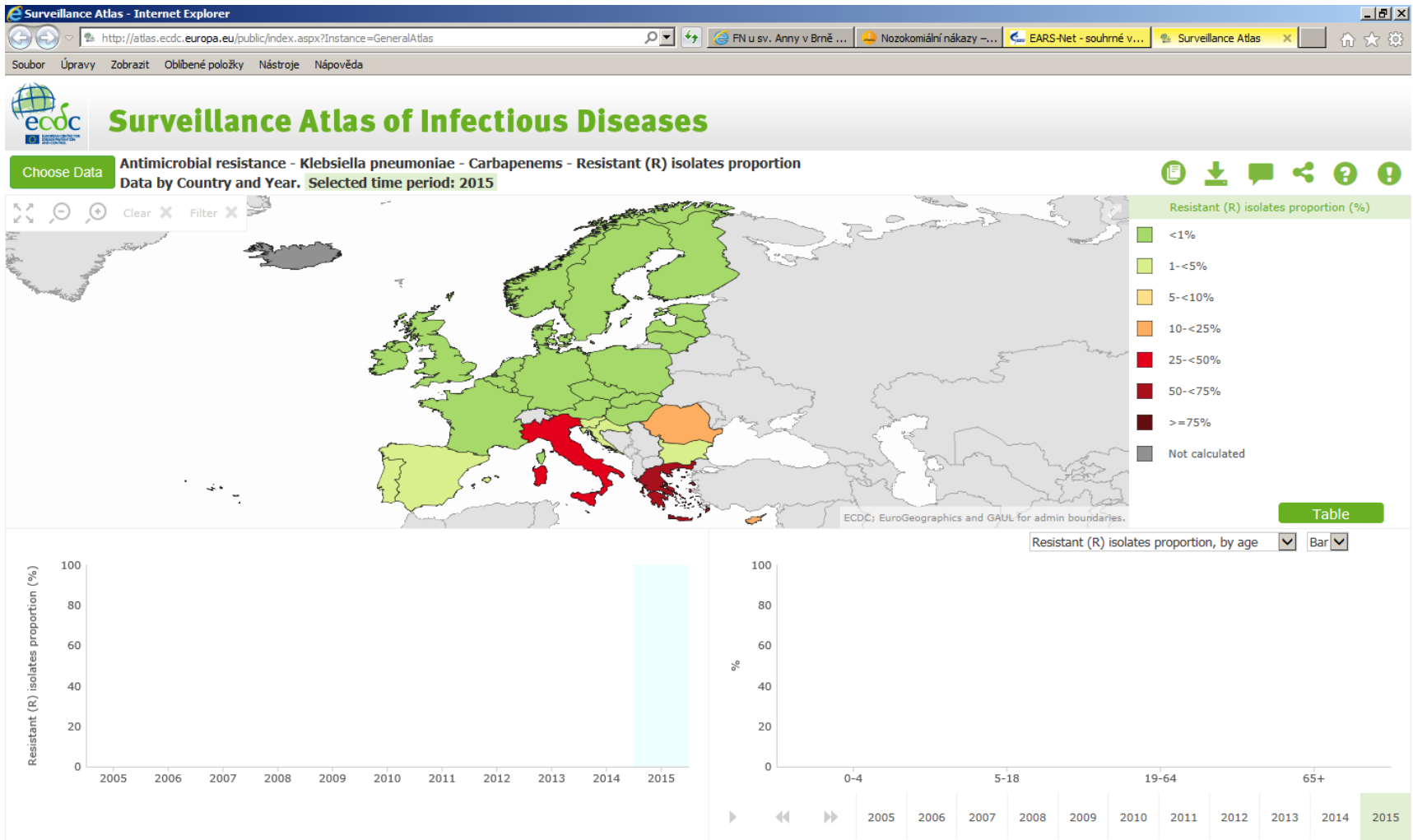


Procento pozitivita KPC v některých zemích

	2009	2010	2015
Řecko	43,5	49	61,9
Itálie	1,3	15	33,5
ČR	0,2	0,1	0,3

Rezistence *Klebsiella pneumoniae* ke karbapenemům

ČR 2015 0,3%



Země s endemickým výskytem karbapenemáz

- Indie, Pákistán, Turecko, Izrael
- Řecko, Itálie, Španělsko
- Egypt, Maroko, Tunisko, Libye
- východní pobřeží USA, Kolumbie, Brazílie

Cca **100 miliónů Indů má ve svém GIT bakterie, tvořící CPE nebo MBL**

Příčinou tohoto rozšíření multirezistentních bakterií mezi chudými Indý, kteří jistě neužívají moderní širokospektrá ATB, je zřejmě skutečnost, že v Indii mají své pobočky různé farmaceutické firmy (nízká cena práce, minimální nároky na ekologii provozů) a ty zřejmě vypouštějí zbytky antibiotik - určených pro světové trhy - do odpadních vod.

Tím se vyselektují multirezistentní bakterie, které se následně dostávají do pitné vody, protože vodní zdroje tam nejsou tak chráněné jako jinde v Evropě či u nás.

J Antimicrob Chemother 2012; 67: 1–3

doi:10.1093/jac/dkr378 Advance Access publication 12 October 2011

Doporučení týkající se postupu při výskytu kmenů *Enterobacteriaceae* produkujících karbapenemázy typu KPC* ve zdravotnických zařízeních Polska

Recommendations on the steps to be taken in case of the emergence of KPC carbapenemase-producing strains of Enterobacteriaceae in healthcare settings in Poland*

Waleria Hryniewicz

Doporučení vypracované Prof. dr hab. n. med. Walerií Hryniewicz z polského Národního ústavu léků – národní konzultantkou v oblasti lékařské mikrobiologie, v rámci zdravotního programu financovaného z prostředků Ministra zdravotnictví – „Národní program ochrany antibiotik“.

Jedná se o opatření doporučené ministrem zdravotnictví Polska. Warszawa, 2010

Ve Zprávách EM publikováno se svolením autorky.

Přeložili:

Ing. Jaroslav Hrabák, Ph.D., Ústav mikrobiologie, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice v Plzni

RNDr. Pavla Urbášková, CSc., Národní referenční laboratoř pro antibiotika, Státní zdravotní ústav v Praze

Česká republika a antibiotická politika

Lokální úroveň - **ATB střediska (AS)** -85% populace (nejvíc v Evropě)

Národní úroveň - **Pracovní skupina pro monitorování ATB rezistence (PSMR)**- vedoucí AS, koordinátor NRL pro ATB CEM (Centrum epidemiologie a mikrobiologie) SZÚ

ČLS JEP - **Subkomise pro antibiotickou politiku (SKAP)** – koordinuje mezioborové Doporučené postupy pro používání ATB a kontrolu ATB rezistence (mezioborová spolupráce odborných společností ČLS JEP).
<http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty>

MZ – **Pracovní skupina** (mikrobiologie, farmakologie, infekčního lékařství, klinické disciplíny a veterinárního lékařství) (na doporučení expertů WHO a ECDC). **18.12 2009 Věstník MZ č.9/2009 – o usnesení vlády ČR o ustanovení Národního antibiotického programu (NAP).**

Činnost NAP je uskutečňována **Akčními plány na určité období**

18.11.- Evropský antibiotický den- EAAD (European Antibiotic Awareness Day)-mediální kampaň zaměřená na bakteriální rezistenci a antibiotika

Priority Národního programu antibiotické politiky

Vycházejí z doporučení obsažených v základních dokumentech WHO a EU

- **Surveillance ATB rezistence v ČR** – PSMR (vedoucí AS), centrální pracoviště NRL pro ATB CEM SZÚ, od r. 2000 nezávislý Evropský projekt antibiotické rezistence (EARS- Net)-
- **Surveillance spotřeby ATB v ČR** špatná dostupnost, svázaná administrativou, rutinní surveillance spotřeby ATB neexistuje, data nedostupná, proto nelze spolupracovat v projektu Evropské surveillance antibiotické rezistence (ESAC)
- **Ovlivňování kvality používání ATB** – cíl: střídání používání, optimalizace ATB terapie i profylaxe, omezování rizika vzestupu ATB rezistence.
Doporučené postupy -mezioborová spolupráce odborných společností na půdě ČLS JEP. Koordinátor je SKAP ČLS JEP <http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty>
- **Vzdělávání odborné i laické veřejnosti**
- **Kontrola šíření rezistentních mikroorganismů** – mezioborové

Doporučené postupy (ČLS JEP) (vypracované SKAP se spoluúčastí PSMR)
<http://www.cls.cz/dalsi-odborne-projekty>

V České republice

- V ČR byl ve spolupráci s PSMR vytvořen **Konsensuální dokument pro aktivní vyhledávání producentů karbapenemáz**. Vychází z doporučení, která vedla ke snížení producentů karbapenemáz (Polsko, Izrael) a je v souladu s opatřeními v USA

(Výskyt multirezistentních gramnegativních bakterií v českých nemocnicích - upozornění na problém šíření bakterií produkujících transferabilní karbapenemázy)

<http://www.szu.cz/doporuzeni-k-aktivni-surveillance>

Bylo ustanoveno Národní referenční centrum pro infekce spojené se zdravotní péčí (Dr. V. Jindrák, Dr. D. Hedlová, Dr. J. Pratteringerová)

- **Metodický postup pro kontrolu výskytu importovaných případů**

Kolonizace a/nebo infekce CPE (J. Hrabák, FN Plzeň, H. Žemličková, V.

Jindrák, D. Hedlová, J. Pratteringerová, SZÚ)

publikován ve Věstníku MZČR č. 08/2012

http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vestnikc8/2012_6865_2510_1.html

Děkuji vám za pozornost